Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp	: belangenverklaring van prof. dr. Meijer bij advies over bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker
Uw kenmerk	: 783579-138201-PG
Ons kenmerk	: I-785973/KG/ES/fs/alg
Bijlagen	: 1
Datum	: 22 juni 2015

Geachte minister,

Hierbij reageer ik op uw brief, opgesteld naar aanleiding van berichten in de pers over belangen van prof. dr. C.J.L.M. Meijer bij het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Prof. Meijer is deskundige op het gebied van screening op baarmoederhalskanker en was adviseur bij de Gezondheidsraadcommissie die het advies over dat onderwerp heeft opgesteld.

Mijn reactie bestaat uit drie delen. Ten eerste bespreek ik de belangrijkste wetenschappelijke gegevens die de Gezondheidsraad in zijn advies gebruikte. Ik maak daarbij onder meer een vergelijking tussen de resultaten van de Amsterdamse onderzoeksgroep onder leiding van prof. Meijer en de resultaten van soortgelijk onderzoek uit het buitenland. Ook ga ik kort in op recent verschenen wetenschappelijke publicaties over dit onderwerp en bespreek ik twee nadere analyses die ik naar aanleiding van deze gebeurtenissen heb uitgevoerd.

Ten tweede ga ik in op de gang van zaken rond prof. Meijer en de consequenties die ik daaraan verbind.

Ten derde wijd ik enkele opmerkingen aan de gevolgen van dit alles voor de procedures van de Gezondheidsraad.

Wetenschappelijke gegevens

Het advies van de Gezondheidsraad

De Gezondheidsraad bracht in mei 2011 advies uit over screening op baarmoederhalskanker.[1] Het advies was opgesteld door een multidisciplinair samengestelde wetenschappelijke commissie, geïnstalleerd door prof. dr. J.A. Knottnerus, toenmalig voorzitter van de Gezondheidsraad. De commissie bestond uit tien leden, zes adviseurs, twee waarnemers en een secretaris. Tijdens in totaal acht vergaderingen beoordeelde de commissie de beschikbare internationale

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
E-mail:ej.schoten@gr.nl
Telefoon 06 46 236 998

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
www.gr.nl

wetenschappelijke literatuur. In deze brief sta ik kort stil bij drie relevante onderdelen van dat advies, te weten de afweging omtrent de hrHPV-test en het cytologisch onderzoek, de thuistest en de selectiecriteria bij de keuze van de hrHPV-test.

hrHPV-test en cytologisch onderzoek

Nederland kent een al tientallen jaren lopend bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker ('het uitstrijkje'). De uitstrijk wordt door middel van cytologisch onderzoek beoordeeld op de aanwezigheid van afwijkende cellen. Een belangrijk onderdeel van het advies ging over de vraag of dit cytologisch onderzoek vervangen zou moeten worden door de zogeheten hrHPV-test (onderzoek naar genetisch materiaal van het voor baarmoederhalskanker verantwoordelijke virus). Met deze test waren er inmiddels meerdere proefbevolkingsonderzoeken gaande, in Nederland en daarbuiten. Resultaten van die onderzoeken hebben bij de beantwoording van de vraag de doorslag gegeven. Een nauwkeurige uitspraak over de waarde van de hrHPV-test is vooral mogelijk als van de proefbevolkingsonderzoeken de uitslagen van de tweede screeningsronde beschikbaar zijn: de onderzochte vrouwen zijn dan nogmaals gescreend (in Nederland vijf jaar na de eerste keer). Dat was bij vier proefbevolkingsonderzoeken het geval. Eén van die onderzoeken is verricht door de Amsterdamse groep onder leiding van prof. Meijer. De andere drie zijn uitgevoerd door groepen uit Italië, het Verenigd Koninkrijk en Zweden. De Gezondheidsraad besprak de resultaten van de proefbevolkingsonderzoeken in paragraaf 5.3 van het advies en nam de belangrijkste bevindingen op in een tabel (Tabel 3). De raad stelde vast dat de resultaten van de vier proefbevolkingsonderzoeken alle in dezelfde richting wijzen: als primaire test is de hrHPV-test beter dan de cytologische test. De hrHPV-test blijkt gevoeliger voor het aantonen van voorstadia van baarmoederhalskanker. Een negatieve hrHPV-test in de eerste ronde halveert de kans op voorstadia van baarmoederhalskanker in de tweede ronde. Het advies was dan ook die test als primaire test in te voeren.

Thuistest

Bij de thuistest was er minder onderzoek beschikbaar. Gegevens over proefbevolkingsonderzoek waren afkomstig uit Nederland (de groep uit Amsterdam) en Zweden. De terughoudende conclusie in het advies luidde: het percentage vrouwen dat niet deelneemt aan het bevolkingsonderzoek (de

non-respondenten) "valt mogelijk belangrijk te beperken door, bijvoorbeeld na drie tot zes maanden, een thuistest aan te bieden aan non-respondenten. Het invoeren van zo'n 'vangnetscenario' moet zorgvuldig gebeuren en goed geëvalueerd worden. Het is nog te vroeg voor het direct aanbieden van een thuistest aan alle vrouwen, als keuzemogelijkheid in plaats van een uitstrijk (voor een hrHPV-test) bij de huisarts. De commissie beveelt aan om in een proefregio deze benadering experimenteel te onderzoeken."

Selectiecriteria bij de keuze van de hrHPV-test

Bij de advisering over de potentiële hrHPV-test maakte de Gezondheidsraad in paragraaf 5.3.6 onderscheid tussen analytische en klinische sensitiviteit van die testen. Analytische sensitiviteit heeft te maken met het aantonen of uitsluiten van alle hrHPV-infecties, waaronder voorbijgaande infecties die klinisch irrelevant zijn. Klinische sensitiviteit betreft klinisch relevante hrHPV-infecties, die geleid hebben of kunnen leiden tot voorstadia van baarmoederhalskanker. Het gaat bij screening niet om het aantonen van alle hrHPV-infecties, ook onschuldige, maar om het aan het licht brengen van relevante afwijkingen. De raad concludeerde dat bij een test voor een bevolkingsonderzoek de klinische sensitiviteit doorslaggevend is. Een internationaal consortium met deskundigen uit negen verschillende landen (onder wie prof. Meijer) heeft voor de beoordeling van de testen technische criteria opgesteld. De commissie onderschreef die criteria, evenals de Nederlandse Vereniging voor Pathologie, die op basis ervan richtlijnen formuleerde. Van de dertig commercieel beschikbare testen kwamen op basis van een beoordeling met die criteria er twee als beste uit de bus: de Hybrid capture 2-test (hc2) en de GP5+/6+-PCR enzymimmunoassay.

Toetsing

De Gezondheidsraad kent een intern proces van peer-review, waarbij conceptadviezen op wetenschappelijke deugdelijkheid worden getoetst door onafhankelijke permanente commissies van de Gezondheidsraad, de zogeheten beraadsgroepen. Het conceptadvies over screening op baarmoederhalskanker is getoetst door de toenmalige Beraadsgroepen Geneeskunde en Maatschappelijke gezondheidszorg. Beide beraadsgroepen onderschreven het conceptadvies. Ook heeft de toenmalige vaste commissie WBO (Wet Bevolkingsonderzoek) van de Gezondheidsraad

het conceptadvies getoetst. Al met al hebben zo'n 35 topwetenschappers het advies beoordeeld. Tot slot is, voorafgaand aan het uitbrengen, het conceptadvies besproken en geaccordeerd door de leiding van de Gezondheidsraad.

Nadere analyses en recente wetenschappelijke gegevens

Naar aanleiding van uw brief heb ik een nadere analyse uitgevoerd van de in het advies besproken proefbevolkingsonderzoeken. Ook heb ik onderzocht of er recente gegevens over deze onderzoeken zijn gepubliceerd. Ik teken hierbij aan dat de tijd te kort is om een complete analyse van de sinds het advies verschenen wetenschappelijke literatuur uit te voeren. Deze analyse is dan ook niet op te vatten als een formele actualisering van het advies.

Nadere analyse van het advies

In het advies vatte de commissie de resultaten van de vier proefbevolkingsonderzoeken samen, waaronder dat van de groep van prof. Meijer. Ik heb onderzocht hoe de resultaten van de groep van prof. Meijer zich verhouden tot de resultaten van de drie buitenlandse onderzoeksgroepen. Uit tabel 3 van het advies blijkt dat het relatieve risico op een voorstadium van baarmoederhalskanker (CIN3+) in de tweede screeningsronde na screening met de hrHPV-test meer dan gehalveerd is ten opzichte van screening met de cytologische test. Een analyse gebaseerd op uitsluitend de drie buitenlandse onderzoeken levert een vrijwel identiek relatief risico op (zie bijlage). Het advies blijft dan ook volledig overeind, ook met weglating van de resultaten van de groep van prof. Meijer: "De commissie concludeert dat duidelijk is aangetoond dat hrHPV-screening effectiever is dan cytologie als primaire screeningsmethode."

Recente publicaties

In 2014 verscheen in het wetenschappelijke tijdschrift *the Lancet* een gemeenschappelijke publicatie over de vier proefbevolkingsonderzoeken, met als eerste auteur prof. dr. Ronco uit Italië.[2] Het belangrijkste gegeven uit die publicatie was dat uit een langere follow-up bleek dat screening met de hrHPV-test resulteerde in een grotere bescherming tegen baarmoederhalskanker zelf – en niet alleen tegen de voorstadia daarvan – dan screening met cytologie. Het onderzoek

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
E-mail:ej.schoten@gr.nl
Telefoon 06 46 236 998

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
www.gr.nl

was uitgevoerd bij in totaal meer dan 175.000 vrouwen en betrof meer dan 1,2 miljoen persoonsjaren. De auteurs, onder wie prof. Meijer, constateren hierbij dat de vier onderzoeken onderling geen heterogeniteit vertonen. Deze constatering wordt bevestigd in een begeleidend commentaar in *the Lancet*[3]: "*Despite various differences in study features among the four randomised controlled trials, particularly with respect to management protocols triggered by test results, Ronco and colleagues noted very little heterogeneity between trials, with consistently lower overall detection of invasive cervical cancer in HPV-screened groups.*" De commentatoren schatten deze afname op ten minste zestig procent.

Ook hier heb ik onderzocht hoe de resultaten van de groep van prof. Meijer zich verhouden tot de resultaten van de andere drie onderzoeksgroepen. Uit het artikel blijkt dat screening met de hrHPV-test ten opzichte van screening met de cytologische test resulteert in een verlaagd relatief risico op baarmoederhalskanker. Analyse van alleen de drie buitenlandse onderzoeken – dus met weglaten van het onderzoek van de groep van prof. Meijer - geeft opnieuw een vrijwel identiek resultaat (zie bijlage).

Conclusie

De hier weergegeven bespreking van verschillende elementen uit het advies, de nadere analyses en de recente publicaties geven mij geen aanleiding het uitgebrachte advies te herzien. Integendeel, ze versterken de conclusies in het advies.

De belangenverklaring van prof. Meijer

Prof. Meijer was bij aanvang van de werkzaamheden van de Commissie Bestrijding baarmoederhalskanker in 2007 hoogleraar pathologie aan Vrije Universiteit medisch centrum (VUmc) te Amsterdam. Zoals in de vorige paragraaf is toegelicht, heeft hij veel onderzoek gedaan naar screening op baarmoederhalskanker en worden publicaties van zijn onderzoeksgroep veelvuldig geciteerd in de internationale vakliteratuur. Op grond van zijn expertise kreeg prof. Meijer destijds een uitnodiging om deel te nemen aan de het werk van de commissie. De commissie bracht eerst advies uit over vaccinatie tegen baarmoederhalskanker (in 2008). In een iets gewijzigde samenstelling begon de commissie in 2009 aan het tweede advies: screening op baarmoederhalskanker.

In verband met dit tweede advies ontving prof. Knottnerus, toenmalig voorzitter van de Gezondheidsraad, een op 14 maart 2009 door prof. Meijer ingevulde en ondertekende belangenverklaring. In de bedoelde belangenverklaring gaf prof. Meijer bij de rubriek 'Persoonlijke financiële belangen' het volgende op: consultant Digene (tot 1/10/2009); lecture fee GSK; aandelen (een minderheidsaandeel) in Self Screen BV (een offspin company van het VUmc, opgericht in september 2008). Op basis van de bedoelde belangenverklaring werd besloten prof. Meijer niet als lid maar als adviseur van de commissie te benoemen. Prof. Knottnerus motiveerde het oordeel als volgt: "Na bestudering van de verstrekte informatie en mondelinge toelichting van prof. Meijer, en met inachtneming van zijn buitengewone expertise, wordt hij benoemd tot adviseur zonder stemrecht, zonder medezeggenschap over de inhoud van het advies."

NRC-journalisten hebben enige weken geleden de belangenverklaringen van alle deelnemers aan de bedoelde commissie opgevraagd. Die mogelijkheid wordt in het belangenformulier expliciet genoemd: "Krachtens de Wet openbaarheid van bestuur is dit document opvraagbaar en zal desgevraagd aan derden worden verstrekt." Vanaf medio 2012 worden bij publicatie van adviezen de belangenverklaringen standaard op de website van de Gezondheidsraad geplaatst. Uit onderzoek van de journalisten bleek dat prof. Meijer bij de rubriek 'Persoonlijke financiële belangen' zijn betrokkenheid bij twee bedrijven – Diassay en Delphi Bioscience - niet had opgegeven. Ik beklemtoon dat het achterhouden van deze belangen op geen enkele manier in overeenstemming is met de regels van de Gezondheidsraad. De toelichting op het belangenformulier bij de rubriek 'Persoonlijke financiële belangen' is niet voor tweeërlei uitleg vatbaar: (belangen) "in enigerlei vorm, bijvoorbeeld via dienstverband of aandelen, bij instelling of bedrijf met een relatie met het adviesonderwerp, al dan niet in kader van commerciële kennisvalorisatie; inkomsten uit intellectueel eigendom op het gebied van het adviesonderwerp."

Naar aanleiding van de gebeurtenissen heb ik op 12 en 16 juni jl. met prof. Meijer gesproken. Dit heeft ertoe geleid dat prof. Meijer mij gevraagd heeft zijn verzoek tot opzegging van het lidmaatschap van de Gezondheidsraad aan u door te geleiden. Ik zal dit verzoek separaat aan u doen toekomen.

Procedures Gezondheidsraad

Door deskundigen op een groot aantal wetenschapsgebieden gezamenlijk een conceptadvies te laten opstellen en dit concept vervolgens door andere deskundigen te laten toetsen, is de onafhankelijkheid van het resulterende advies zo veel als mogelijk geborgd. In deze casus werd mij de afgelopen dagen door leden van de commissie Bestrijding baarmoederhalskanker desgevraagd verzekerd dat het commissieproces geheel op de gebruikelijke en gewenste wijze is verlopen.

Wel zal de Gezondheidsraad zich opnieuw bezinnen over de balans tussen wetenschappelijke expertise en belangen. Dit zou kunnen leiden tot een herijking van de rol van lid, adviseur en geraadpleegd deskundige.

Conclusie

De Gezondheidsraad betreurt de gebeurtenissen van de laatste weken en onderzoekt hoe de kans op herhaling verder kan worden verkleind.

De suggestie dat de rol van prof. Meijer als adviseur van de Gezondheidsraadcommissie indertijd zou hebben geleid tot een verkeerd advies, houdt een miskenning in van het commissieproces en van de zorgvuldige inhoudelijke controles bij de Gezondheidsraad. Tevens ontbeert die suggestie iedere feitelijke grondslag, niet alleen in de wetenschappelijke gegevens die ten tijde van het opstellen van het advies beschikbaar waren, maar ook in de sindsdien beschikbaar gekomen gegevens. Het advies van de Gezondheidsraad uit 2011 blijft derhalve volledig overeind.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool, voorzitter

Literatuur

1 Gezondheidsraad. Screening op baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/07.

2 Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M e.a. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet 2014; 383(9916): 524-532.

3 Isidean SD, Franco EL. Embracing a new era in cervical cancer screening. Lancet 2014; 383(9916): 493-494.

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
E-mail:ej.schoten@gr.nl
Telefoon 06 46 236 998

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
www.gr.nl

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Onderwerp : belangenverklaring van prof. dr. Meijer bij advies over bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker
Ons kenmerk : I-785973/KG/ES/fs/alg

Datum : 22 juni 2015

Bijlage : nadere analyses



